

論文審査の要旨および担当者

愛知学院大学

報告番号	① 乙 第 号	論文提出者名	宮島 真一
論文審査 委員氏名	主査	野口 俊英	
	副査	松原 達昭 前田 初彦	
論文題名	動脈硬化初期病変に対する歯周炎の関与		

インターネットの利用による公表用

歯周病は、歯周ポケット内に存在する細菌の感染が中心となって歯周組織が破壊される慢性炎症性疾患である。う蝕とともに歯科における2大疾患とされる歯周病は、歯周病関連細菌や、その代謝産物の作用により、炎症反応が亢進する結果、歯肉の炎症や歯槽骨の吸収が進行する。症状が重篤化すると歯は動揺し、支持を失った歯は脱落する。

動脈硬化は血管壁の機能障害および炎症を基盤とした複雑な病理過程により形成される進行性の病態である。血管の内皮機能障害に始まり、白血球の血管壁への接着および内膜浸潤が生じ、単球由来のマクロファージおよび平滑筋細胞の泡沫化が進み、その結果形成される粥腫（プラーク）は血管内腔の狭小化をもたらす。白血球の接着および浸潤には内皮細胞における vascular cell adhesion molecule type-1 (VCAM-1)、intercellular adhesion molecule type-1 (ICAM-1) 等の接着分子発現が重要な役割を果たす。炎症性細胞から放出される interleukin (IL)-1、tumor necrosis factor- α (TNF- α) 等の炎症性サイトカインはプラークの脆弱性や血栓形成に関与し、動脈硬化の病態形成において重要な役割を果たしている。さらに、これらサイトカインの刺激により誘導される monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) 等のケモカインは白血球の遊走に重要な役割を果たす。

近年、歯周炎が動脈硬化の進展に関与する可能性が報告されているが、その機序については、未だ一定の見解が得られていない。今回、歯周炎モ

デルラットを用いてその機序について検討を行った結果、歯周組織において産生される炎症性サイトカインが、大動脈において接着分子発現を亢進させること等を明らかにした。こうした事実は、動脈硬化の初期病変において歯周炎が重要な役割を担っている可能性を示唆している。

本研究では7週齢雄性、Sprague-Dawley (SD) ラットを用いた。実験的歯周炎を惹起させるため、上顎両側第二臼歯の歯頸部にナイロン糸を結紮し、歯周炎群とした。また、無処置のラットを対照群とした。実験的歯周炎作成から4週間後に屠殺し、歯肉および大動脈の遺伝子発現解析、病理組織学的検討、また歯槽骨のmicro CT計測を行った。全ての値は、平均値±標準誤差で表し、統計学的解析はStudent's *t*-testを用いて検討し、危険率は $p < 0.05$ をもって有意とした。

体重は、歯周炎群と対照群の間に有意な差を認めなかった。歯槽骨のmicro CT計測において、歯周炎群はナイロン糸を留置した部位を中心として著明な歯槽骨の吸収を認めた。セメントエナメル境(CEJ)から歯槽骨頂までの距離を計測した結果、歯周炎群では対照群と比較して有意な歯槽骨の吸収がみられた。歯肉切片をH-E染色により病理組織学的評価を行ったところ、歯周炎の惹起により炎症性細胞浸潤が増加していた。遺伝子発現解析の結果、歯周炎群ラット歯肉は、対照群と比較して有意なTNF- α およびMCP-1遺伝子発現の増加を認めた。また、歯周炎群ラット大動脈は、有意なTNF- α 遺伝子発現の増加を認めた。さらに、歯周炎群ラット大動脈は、

(論文審査の要旨)

No.3.....

(2000字以内のこと)

愛知学院大学

ICAM-1 および VCAM-1 遺伝子発現の有意な増加を認めた。大動脈における VCAM-1 の発現を免疫組織染色にて検討したところ、歯周炎群ラットは大動脈表層に著明な VCAM-1 発現の増加を認めた。

本研究により、歯周炎誘導ラットにおいて歯周組織における炎症反応が亢進した結果、大動脈においても炎症性サイトカインおよび接着分子発現の増加が観察された。すなわち歯周炎に伴い、炎症反応メディエーターの遺伝子発現が著増することにより、循環血液を介して大動脈に炎症を引き起こし、動脈硬化初期病変に関与することが示唆された。これらの結果より、歯周炎が動脈硬化のリスク因子となる可能性が実験的に検証された。

以上より、本研究は歯科保存学、内科学、口腔病理学をはじめとする関連諸学科に寄与するところが大きく、よって本論文は博士（歯学）の学位授与に値するものと判定した。

平成26年 1月15日